

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA EN UN PACIENTE CON VIH/SIDA

Cutaneous manifestations of Disseminated Cryptococcosis in a HIV/AIDS patient

Manuel E. Moreno-Sánchez¹, Florencio Cortez-Franco², Eberth Quijano-Gomero³, Gina Serrano-Guillén¹, Dina Carayhua-Pérez⁴

RESUMEN

La criptococosis es una infección oportunista, causada por el hongo *Cryptococcus neoformans*; sus manifestaciones cutáneas pueden ser o no secundarias a enfermedad diseminada, forma característica de aparición en individuos con Infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana, caracterizándose por su polimorfismo clínico. Se presenta el caso de un varón adulto con criptococosis cutánea generalizada como expresión de enfermedad diseminada, en el que se evidenciaron diferentes tipos de lesiones como pápulas con o sin umbilicación central, nódulos, y placa; además el paciente presentó criptococosis meníngea, isosporidiasis y candidiasis orofaríngea. Cabe señalar que la criptococosis cutánea, al poder ser la primera manifestación clínica asociada a SIDA, puede permitir una fuerte sospecha diagnóstica de Infección por VIH. Se revisa la literatura respecto a los tipos de criptococosis cutánea, agente causal, cuadro clínico y tratamiento.

Palabras clave: criptococosis, criptococosis diseminada, criptococosis cutánea, VIH/SIDA.

Dermatol Perú 2007;17(3): 184-192

ABSTRACT

Cryptococcosis is an opportunistic infection caused by the fungus *Cryptococcus neoformans*; cutaneous manifestations may be secondary to disseminated disease, typical form of appearance in individuals with Human Immunodeficiency Virus Infection, it presents clinical polymorphism. We report the case of an adult man with generalized cutaneous cryptococcosis, he presented different types of lesions such as papules with central umbilication or not, nodules, and plaques; also he was diagnosed of meningeal cryptococcosis, isosporidiasis and oral

candidiasis. As cutaneous cryptococcosis might be the first clinical manifestation associated with AIDS, it may allow to suspect HIV infection. We review literature about types of cutaneous cryptococcosis, agent, clinical manifestations and treatment.

Key words: cryptococcosis, disseminated cryptococcosis, cutaneous cryptococcosis, HIV/AIDS.

INTRODUCCIÓN

Antiguamente también conocida como torulosis, enfermedad de Busse-Buschke y blastomicosis europea⁽¹⁾, la criptococosis es una infección oportunista poco frecuente, causada por la levadura encapsulada de distribución mundial *Cryptococcus neoformans*^(2,3). El primer caso de infección criptococósica en seres humanos fue reportado por Busse, en Alemania, en 1894, siendo el *Cryptococcus neoformans* aislado por primera vez por Sanfelice el mismo año⁽¹⁾.

La infección primaria en individuos sanos es posible, pero rara; ocurre habitualmente en pacientes

¹ Médico Residente Dermatología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao, Perú.

² Médico Asistente Dermatología. Cátedra Pregrado y Postgrado Dermatología - Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao, Perú.

³ Médico Asistente Dermatología. Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao, Perú.

⁴ Médico Asistente Anatomía-Patológica. Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao, Perú.

email to: mmoreno_md@yahoo.com

Recibido: 6-X-2007

Aceptado: 6-XI-07



inmunosuprimidos, presentándose como condición grave, potencialmente fatal⁽⁴⁾. El sitio inicial de infección es generalmente pulmonar, pudiendo permanecer de forma latente u oligosintomática por largos períodos⁽⁴⁾. El 10% de casos evolucionan con diseminación hematógena, con predilección especial por el sistema nervioso central⁽⁵⁾; el compromiso cutáneo, óseo u ocular es menos frecuente⁽⁶⁾.

CASO CLÍNICO

Varón de 46 años, procedente del Callao. **Antecedentes patológicos:** poliomielitis a los 6 meses de edad, con monoparesia de miembro inferior derecho como secuela; tuberculosis pulmonar a los 18 años con tratamiento completo; Cirugía por fractura de fémur a los 30 años. No hay antecedente de contacto con aves.

Acude con **tiempo de enfermedad** de 2 meses, refiriendo deposiciones semilíquidas, 2 ó 3 veces/día, abundantes, sin moco, sin sangre, persistentes, con pérdida ponderal de 12 kg; niega fiebre. Un mes antes nota aparición de lesiones cutáneas, papulares, en miembros superiores, que progresan a cara, cuello, tronco y miembros inferiores, pruriginosas, de diverso tamaño. Dos semanas después se añade náuseas, vómitos, cefalea occipital bilateral, moderada-severa en ocasiones; además tos esporádica con expectoración blanquecina. **Al examen físico:** en piel se aprecia numerosas pápulas y nódulos, distribuidos en todo el cuerpo, a predominio de cara, color piel, muchas de ellas umbilicadas, con costra hemorrágica central, de diverso tamaño, 3 a 12 mm (Figs. 1, 2, 3 y 4); placa indurada, dolorosa, poco móvil, de 3 cm de diámetro, localizada en tercio inferior de pierna derecha (Fig. 5). Mucosas: placas blanquecinas en mucosa oral. Resto del examen: único hallazgo significativo fue monoparesia de miembro inferior derecho, y ausencia de signos meníngeos; no se encontraron alteraciones cardiovasculares o respiratorias. **Exámenes auxiliares:** Hemograma: normal excepto leve anemia (Hb 10,5g/dl); glucosa, urea, creatinina séricas normales. RPR y MHTp no reactivos. Examen directo y concentrado de heces: ooquistes de *Isospora belli*. Estudio de LCR: Gram: no gérmenes, cultivo de gérmenes comunes: negativo, ADA 5.3 U/L (normal), Tinta china en LCR: positivo a *Cryptococcus neoformans* con índice de gemación 12%, Test de Látex: positivo para antígeno de *Cryptococcus*, Cultivo de LCR para hongos positivo para *Cryptococcus*

neoformans. **Biopsia de piel (pápulas en cara y antebrazo):** presencia de levaduras, no hifas, de diverso tamaño, con imagen de halo claro rodeando las levaduras, se evidencia reacción gelatinosa y escasa reacción tisular (Fig. 6). Tinción PAS: levaduras PAS+; se aprecia gemación única en forma de gota. Compatible con criptococosis cutánea (Fig. 7). **Biopsia de piel (placa en pierna):** panículo con numerosas levaduras, se observa necrosis grasa, se evidencia asimismo reacción gelatinosa con escasa reacción tisular. Compatible con paniculitis criptococósica (Figs. 8 y 9).

EVOLUCIÓN

El paciente recibió el siguiente tratamiento: cotrimoxazol 160/800mg 1 tab/tid VO (para isosporidiasis), anfotericina B 1 mg/kg/d IV x14días (con hidratación previa a administración diaria y monitoreo de función renal), fluconazol 150mg/d x 5días (para candidiasis orofaríngea), además de profilaxis con isoniazida (para tuberculosis). Luego de iniciado tratamiento con Anfotericina B, se produjo remisión de la cefalea, náuseas y vómito. Asimismo, las lesiones cutáneas generalizadas empezaron a involucionar; no llegó a recibir tratamiento antirretroviral. La sintomatología pulmonar referida desde el ingreso al hospital lamentablemente siguió curso progresivo, con disnea, tos, y aparición de estertores pulmonares en ambos campos pulmonares, planteándose Neumonía intrahospitalaria (NIH) vs Neumocistosis (pese al tratamiento ya recibido con Cotrimoxazol) vs Criptococosis pulmonar severa (al evidenciar la mejoría de criptococosis en sistema neurológico y en piel, ésta era considerada poco probable); iniciando tratamiento con Cefotaxima y Amikacina endovenosa, siendo ésta última reemplazada luego por Ciprofloxacino endovenoso debido a la NIH planteada. El paciente no respondió al tratamiento; desarrolló Insuficiencia respiratoria, necesitando ventilación mecánica y manejo en Unidad de Cuidados Intensivos, luego presentó falla multiorgánica y falleció.

DISCUSIÓN

Cryptococcus neoformans es el único hongo encapsulado dimorfo que infecta a humanos^(5,6). Presente en todo el mundo, ha sido aislado de una gran variedad de sustratos naturales, especialmente del suelo contaminado con excretas de palomas⁽⁷⁾. No es contagioso entre



Figura 1. Cara: Numerosas lesiones papulares, algunas confluentes, otras con ulceración central de tipo moluscoide.



Figura 2. Similares lesiones comprometen toda la cara, incluyendo párpados y labios.



Figura 3. Lesiones similares en cuello



Figura 4. Compromiso de codo



Figura 5. Pierna derecha: lesión tipo placa infiltrada, de 3 cm de diámetro



Figura 6. Biopsia de piel de cara (H-E,40x): Dermis papilar con presencia de levaduras, sin hifas, que miden entre 5 a 20 um (ver flechas), con una cápsula gruesa que produce imagen de halo claro rodeando la levadura.

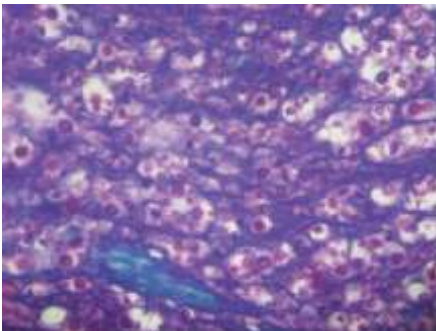


Figura 7. Biopsia de piel de cara (Tinción PAS,40x): Se evidencian levaduras PAS+; además se aprecia gemación única en forma de gota (ver flecha).

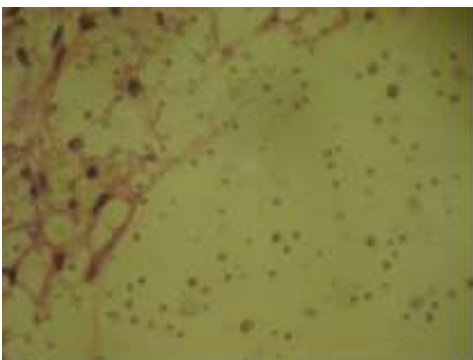


Figura 8. Biopsia de piel de pierna (H-E,40x): Panniculitis criptocócica, se observa necrosis grasa (flechas), y presencia de levaduras en adipocitos.

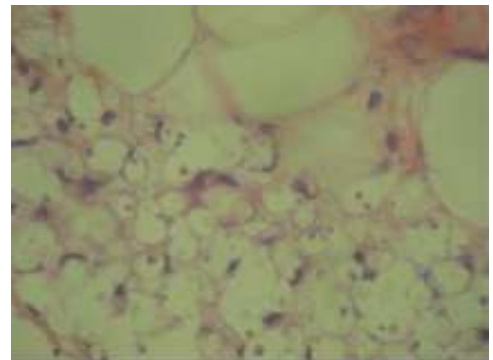


Figura 9. Biopsia de piel de pierna H-E,40x): Se evidencia reacción gelatinosa con numerosas levaduras (flechas) en agregados y escasa reacción tisular.



humanos; su transmisión ocurre principalmente por inhalación de formas levaduriformes no encapsuladas o de levaduras con cápsula delgada⁽¹⁾, siendo los pulmones el sitio primario de infección; allí, causa reacciones tisulares e inmunes, que normalmente bloquean la infección, la cual puede reactivarse durante inmunosupresión, particularmente alteraciones de linfocitos T⁽⁷⁾. El sistema nervioso central es el sitio preferido de infección luego de diseminación hematogena desde pulmones^(6,7). La piel puede ser otra vía de entrada, por inoculación directa, sin embargo, los reportes de criptococosis cutánea primaria son raros y controversiales^(8,9). Según la estructura capsular, se han agrupados 5 serotipos en 2 variedades: *C. neoformans* var *neoformans* incluye los serotipos A, D, y AD; en tanto *C. neoformans* var *gattii* incluye los serotipos B y C⁽¹⁾. Según genotipo, el serotipo A se clasificaría como *C. neoformans* var *grubii*, frecuentemente descrito como el único (o principal) serotipo causante de infección en pacientes VIH positivo⁽¹⁾; en tanto que *C. neoformans* var *gattii* infecta principalmente inmunocompetentes, causando enfermedad primaria o secundaria⁽¹⁰⁾.

Factores de riesgo - Incidencia

Si bien la infección por *Cryptococcus* puede ocurrir en inmunocompetentes e inmunodeprimidos, aproximadamente el 85% de casos tiene algún tipo de inmunosupresión; de éstos al igual que el caso expuesto, el 80 a 90% corresponde al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)⁽¹¹⁾. Desde su detección como complicación de SIDA, la criptococosis se va tornando cada vez más frecuente, afectando del 5 al 10% de estos pacientes a lo largo de su vida, representando la principal causa de infección micótica grave⁽⁴⁾, y la tercera causa de infección oportunista⁽¹⁾. Si bien la incidencia anual en la población en general es $2,4 \times 10^6$ habitantes⁽¹²⁾, en pacientes con SIDA la tasa aumenta a 3×10^3 ⁽¹²⁾. La gran mayoría de casos de criptococosis corresponden a nuevos casos (85%), las recidivas son poco frecuentes⁽¹³⁾, definiéndose como la ocurrencia de infección demostrada por aislamiento de *C. neoformans* de un caso, al menos tras 6 semanas de ser tratado con éxito⁽¹⁴⁾.

La incidencia de criptococosis en SIDA está relacionada a un recuento de células CD4 menor de $100/\text{mm}^3$ ⁽¹⁾. Indirectamente podemos deducir que este es también

el caso de nuestro paciente, quien presentó, además, otros parámetros de inmunodeficiencia severa como síndrome consuntivo e isosporidiasis. Existe mayor incidencia en varones adultos; datos demográficos indican que hasta el 82,7% de casos son varones, con edades de 20 a 39 años en el 59,4%⁽¹²⁾. También se reportan casos en niños menores de 16 años⁽¹²⁾, incluso hasta en 24,4% a 30% de casos⁽¹⁰⁾. A pesar de avances en el tratamiento de la infección por VIH con terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA), la criptococosis aún constituye una patología a considerarse en países occidentales⁽²⁾. En este síndrome las tasas de incidencia han alcanzado el 10% en países desarrollados (Estado Unidos, Inglaterra, Italia, Australia, y Alemania), mientras en países en desarrollo alcanzan entre 20 a 81%⁽¹⁾. Para un 30% de casos (e incluso hasta 60%⁽¹⁵⁾), la criptococosis es la enfermedad que desenmascara el SIDA⁽¹³⁾, vale decir es su presentación inicial⁽¹⁶⁾, a diferencia del 50% de la era pre-TARGA⁽¹⁵⁾. En el caso presentado, la criptococosis fue una de las presentaciones iniciales de SIDA junto con isosporidiasis, causante de la diarrea crónica evidenciada.

Otros grupos de pacientes en riesgo, son aquéllos VIH negativo, como los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido⁽¹⁾ (riñón, hígado, corazón), pacientes con cáncer (tumores sólidos, malignidades hematológicas como linfomas⁽¹⁷⁾ y leucemias⁽¹⁸⁾), y pacientes con diversos desórdenes o tratamiento subyacentes (diabetes mellitus⁽¹⁾, cirrosis, sarcoidosis, linfocitopenia CD4 idiopática, hipogammaglobulinemia, lupus eritematoso sistémico⁽¹⁹⁾, terapia con corticoesteroides⁽²⁰⁾). Además se ha reportado su asociación con infección por HTLV-I y leucemia de células T del adulto⁽²¹⁾.

Diagnóstico - Definiciones

El diagnóstico de criptococosis se obtiene por aislamiento de *C. neoformans* de al menos un tejido corporal⁽²⁾. La criptococosis extrapulmonar (incluida la cutánea) es una enfermedad definitoria de SIDA⁽²⁾. La **criptococosis diseminada** requiere al menos la infección de dos sitios corporales no contiguos⁽²⁾; en pacientes con la forma diseminada de la enfermedad se asume que el organismo luego de ser inhalado e infectar pulmones, se disemina a otros órganos, meninges más frecuentemente⁽⁷⁾.



La mejor opción para el diagnóstico, en términos de alta sensibilidad y resultados rápidos, es la detección de antígeno polisacárido mediante la **Aglutinación en látex** en fluidos corporales como líquido cefalorraquídeo (LCR), suero y orina⁽¹⁰⁾, la cual evidencia indirectamente la infección mediante detección de antígenos criptococócicos⁽²²⁾.

Al ser las meninges el sitio principal de diseminación, el **estudio de LCR** constituye la técnica diagnóstica más efectiva (tinta china, cultivo y detección de antígeno)⁽¹³⁾; siendo el diagnóstico más práctico y económico el examen directo del sedimento de LCR con Tinta china, con una sensibilidad de 96,3% en pacientes con SIDA⁽¹⁰⁾. El cultivo para *C. neoformans* debe ser positivo en 3 a 7 días, las colonias aparecen con un color blanquecino a crema, de consistencia mucoide⁽²³⁾. Al ser una levadura fenoloxidasa positiva, una enzima asociada a síntesis de melanina, en un medio con sustrato similar a DOPA las colonias presentan un color marrón.

La prueba más sensible y específica para el **diagnóstico de criptococosis cutánea** es el examen microscópico y cultivo de muestra procedente de biopsia de piel o de material aspirado de una lesión cutánea⁽²⁴⁾. El examen microscópico directo en hidróxido de potasio o tinta china puede revelar levaduras encapsuladas. Debe obtenerse evidencia diagnóstica adicional a fin de descartar diseminación sistémica; esto puede incluir cultivo de esputo, lavado broncoalveolar, LCR y orina; así como evidencia serológica de polisacárido criptococócico en suero y/o LCR⁽²⁴⁾. El método de PCR ha sido introducido recientemente para el diagnóstico de infección por *C. neoformans*, sin embargo, su eficacia no resulta superior a la de los métodos de diagnóstico usados convencionalmente como la aglutinación en látex o tinción tinta china⁽³⁾, los que además son más sencillos de realizar y menos costosos. Como ningún método tiene sensibilidad y especificidad de 100%, se recomienda una combinación de diversos métodos.

CUADRO CLÍNICO

Las principales formas de infección criptococócica son la pulmonar, la neurológica y la enfermedad diseminada⁽²⁵⁾. Al ser la infección pulmonar usualmente oligo o asintomática, y al tener el organismo neurotropismo, la meningitis o meningoencefalitis es frecuentemente la primera evidencia de infección⁽²⁴⁾ y la

manifestación clínica más común de criptococosis⁽⁵⁾, hasta en 70 a 89,5%⁽¹⁾. Tiene como síntomas más frecuentes cefalea (85,2%), náusea y vómito (59,1%), fiebre (59%); y en menor frecuencia, alteración del estado mental, signos meníngeos (pueden ser sutiles), alteraciones visuales o pérdida de visión⁽¹²⁾ y convulsiones⁽²⁾. La meningoencefalitis criptococócica, definida por cultivo positivo para *C. neoformans*, examen directo positivo, y/o test de antígeno positivo de LCR⁽²⁶⁾, es también la manifestación más frecuente de criptococosis en inmunocompetentes⁽²⁷⁾. Nuestro paciente fue oligosintomático y no presentó signos meníngeos.

El compromiso pulmonar, asintomático en la mayoría, es el segundo en frecuencia⁽¹⁾. Fiebre, disnea, tos, dolor torácico o hemoptisis pueden observarse en 18 a 54% de pacientes⁽²³⁾. Otro sitio frecuente de infección es el tracto urinario, aunque en tales casos los pacientes no suelen tener síntomas urinarios, presentan alteraciones como proteinuria, piuria y hematuria⁽²⁸⁾ y cursan con criptococosis diseminada en un alto porcentaje⁽²⁸⁾.

Manifestaciones cutáneas

La criptococosis cutánea en individuos inmunocomprometidos constituye en su mayoría un signo de enfermedad diseminada⁽²⁹⁾, por ello hallazgos cutáneos en **criptococosis diseminada** indican un pronóstico pobre⁽⁵⁾. La criptococosis diseminada presenta compromiso cutáneo (**criptococosis cutánea secundaria**) en 10 a 20% de casos^(22,30). La importancia de las lesiones cutáneas radica en el diagnóstico temprano de criptococosis diseminada⁽⁵⁾, ya que puede preceder a otros hallazgos clínicos⁽²²⁾, al ser el compromiso pulmonar e incluso el neurológico oligosintomáticos o insidiosos. Muchos señalan que la identificación de *C. neoformans* en la piel es un signo "centinela" de enfermedad diseminada. Por ello, el diagnóstico temprano es fundamental ante la presencia de lesiones cutáneas compatibles.

Los sitios más frecuentemente involucrados, en criptococosis diseminada, son cabeza, cuero cabelludo y cuello⁽³¹⁾, apareciendo muchas veces como lesiones desapercibidas para el paciente⁽⁷⁾. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples, indoloras o dolorosas⁽³¹⁾, expresando un gran polimorfismo. Se ha demostrado que el *C. neoformans* causa casi todo tipo de lesiones] cutáneas, como pápulas, úlceras, pústulas, granulomas,



abscesos subcutáneos, nódulos (la presencia de nódulos subcutáneos extensos es rara⁽³²⁾), vesículas, placas induradas eritematosas, lesiones herpetiformes o tipo molusco contagioso, masas tumorales y lesiones acneiformes^(2-7,16,22-24,30,31). Otras manifestaciones muy poco frecuentes son lesiones similares a pioderma gangrenoso⁽³³⁾ (úlceras cutáneas extensas con bordes eritematosos e infiltrados irregularmente) y cicatrices queloides⁽³⁴⁾. La criptococosis diseminada con la aparición temprana de fasciitis necrotizante es muy rara, aunque se reportan casos⁽⁷⁾; las infecciones criptocócicas necrotizantes de tejido blando inevitablemente tienen una alta mortalidad, incluso mayor al 80%. Aunque una rareza, también se han descrito casos de celulitis^(9,24,35), que parecen restringirse a las extremidades inferiores⁽²⁴⁾. Formas generalizadas cutáneas se presentan especialmente en pacientes con SIDA⁽¹⁾. Por el poliformismo descrito, el diagnóstico diferencial incluye celulitis bacteriana, carcinoma basocelular, molusco contagioso diseminado, sarcoma de Kaposi, además de histoplasmosis, paracoccidiodomicosis e infección por *Penicillium marneffii*^(1,4,5).

En el presente caso, el diagnóstico diferencial principal es molusco contagioso (MC), al tratarse de lesiones cutáneas tipo pápulas, color piel o eritematosas, múltiples, pequeñas, umbilicadas⁽²³⁾. Por ello, la biopsia y el cultivo de lesiones cutáneas papulares en aquellos pacientes inmunosuprimidos con presunto molusco contagioso resulta vital a fin de descartar una condición más seria como criptococosis⁽⁵⁾. Es evidente asimismo el polimorfismo de las lesiones, encontramos pápulas con o sin umbilicación (costra hemorrágica central), nódulos incluso subcutáneos y placas, que reflejan la gran variedad de lesiones que *C. neoformans* puede realmente ocasionar.

En relación al compromiso cutáneo localizado sin evidencia de enfermedad diseminada, la **criptococosis cutánea primaria (CCP)** aún es inusual⁽⁸⁾. Definida como aquella criptococosis cutánea donde la piel es la primera puerta de entrada, ha sido reportada no sólo en pacientes inmunosuprimidos (como receptores de trasplante⁽⁹⁾), sino también en inmunocompetentes⁽³⁶⁻³⁸⁾. El primer caso de CCP fue descrito en 1979 en un paciente receptor de trasplante renal⁽⁹⁾ que tras cargar fruta presentó una vesícula en su antebrazo derecho, el cual fue tratado exitosamente con anfotericina B tras

comprobarse que el cultivo y la biopsia eran positivas para *Cryptococcus*, y el antígeno criptocócico sérico y en LCR eran negativos. La CCP es rara pero puede ocurrir en sitios de injuria, bien por inoculación directa (como en accidentes de laboratorio), o por presunta contaminación ambiental de heridas en individuos inmunocomprometidos⁽⁸⁾; existiendo además casos reportados post trauma⁽⁸⁾. Se han propuesto algunos criterios para diferenciar la criptococosis cutánea primaria de la secundaria (diseminada); en esta última las lesiones usualmente son múltiples, se localizan en diferentes áreas corporales, tanto expuestas o cubiertas, en tanto en la CCP, las lesiones son solitarias, están confinadas a un área corporal, y localizadas en áreas descubiertas⁽³⁷⁾. Asimismo, se han establecido diferencias en la ubicación de CPP en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos, así, el compromiso facial y de dedos es más común en inmunocompetentes⁽³⁸⁾. Otros criterios para CCP incluyen una lesión confinada a piel y subcutis, cultivo positivo para *Cryptococcus*, biopsia con presencia de organismos consistentes con *Cryptococcus*, y ausencia de evidencia clínica de enfermedad sistémica por al menos 4 semanas; para asegurar el diagnóstico, la infección en otros sitios posibles debe ser descartada⁽⁹⁾.

Comorbilidades

La morbimortalidad de pacientes con criptococosis es afectada por diversas infecciones oportunistas que pueden manifestarse simultáneamente, hasta en un 37%⁽²⁸⁾, así se reportan coinfecciones como salmonelosis, tuberculosis, neumocistosis⁽²⁸⁾, neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*⁽²⁴⁾, además de infección de vías urinarias, hepatitis B y C⁽¹⁾. Asimismo, puede asociarse con distintas micosis sean cutáneas como candidiasis oral, dermatofitosis, pitiriasis versicolor, o sistémicas como paracoccidiodomicosis e histoplasmosis^(10,39). La morbilidad de criptococosis es significativa: hasta 43% de pacientes son admitidos en un hospital dos o más veces⁽¹⁶⁾, y 15% debido a secuelas son trasladados luego a un centro de rehabilitación⁽¹⁶⁾. En el presente caso, fue justamente una infección oportunista, una neumonía intrahospitalaria, la causa de fallecimiento, evidenciando además otras coinfecciones como isosporidiasis y candidiasis.



Histopatología - Histoquímica

Las características histopatológicas de la criptococosis cutánea varían dependiendo del tipo de lesión y del estadio evolutivo de la lesión⁽⁴⁰⁾. La epidermis puede o no estar afectada. Dos tipos de reacción son generalmente reconocidas, la gelatinosa y la granulomatosa. Las **lesiones gelatinosas** contienen numerosos organismos (levaduras) en agregados y escasa reacción tisular⁽⁴⁰⁾, estas células levaduriformes ocupan toda el área de inflamación, son redondas u ovals, de 5-20 μm de diámetro, y se hallan rodeadas por halos que no se tiñen (poseen la característica cápsula gruesa que semeja un espacio vacío⁽²¹⁾), blastosporas ovals se visualizan conectadas a las levaduras madre por cuellos estrechos⁽³²⁾ en forma de gota. En contraste, las **lesiones granulomatosas** consisten de un infiltrado inflamatorio o granulomatoso crónico con pocos organismos, libres en el tejido o dentro de células gigantes e histiocitos^(22,40), el infiltrado inflamatorio dérmico difuso consiste de una mezcla de histiocitos, células plasmáticas y linfocitos⁽³¹⁾, asimismo focos de histiocitos agrupados y algunas células gigantes pueden estar presentes⁽³¹⁾. En este caso, fue la reacción gelatinosa la encontrada en las distintas biopsias.

Respecto a las tinciones, su utilidad se basan en la captación de color o no por el polisacárido capsular. La cápsula es PAS (Ácido peryódico de Schiff) y Metenamina plata (Tinción de Gomori) positiva^(1,22,31). Asimismo, la tinción Alcian Blue demuestra la presencia de abundante material mucopolisacárido capsular rodeando las levaduras⁽³²⁾, consistentes con el diagnóstico de criptococosis.

Factores pronósticos - Mortalidad

El pronóstico de los pacientes con criptococosis es pobre, debido principalmente a su estrecha asociación con inmunosupresión⁽¹⁾, debida a infección por VIH, malignidades, trasplante u otros. Diversos factores independientes empeoran el pronóstico de estos pacientes: sexo masculino (en pacientes con o sin infección por VIH)⁽²⁾, estado neurológico anormal o malignidades hematológicas⁽²⁾. La falta de TARGA se asocia asimismo a menor supervivencia⁽¹⁵⁾. La evolución no difiere significativamente entre pacientes con criptococosis diseminada o neurológica⁽⁴¹⁾. El pronóstico depende además de la magnitud de órganos

infectados por *C. neoformans* y del inicio inmediato de tratamiento. En relación al riesgo de recidiva de criptococosis, éste ha disminuido de 50 a 60% a 2 a 4% gracias a la introducción de terapia antifúngica de mantenimiento⁽¹⁵⁾. Existen asimismo diversos factores asociados a riesgo de recidiva, tales como: recuento de linfocitos CD4 <100/ul, terapia antifúngica menor de 3 meses durante los 6 meses previos y títulos séricos de antígeno criptococóico =1/512⁽¹⁵⁾.

La tasa de mortalidad para personas con criptococosis y VIH/SIDA por 100 personas/año es de 15,3% en países con disponibilidad de TARGA versus 63,8% en aquéllos que carecen de TARGA (como muchos de nuestros pacientes), no hallándose diferencias en relación a mortalidad temprana⁽¹⁵⁾. Cabe señalar que las muertes relacionadas a criptococosis constituyen el 33% en pacientes con TARGA y el 38% en pacientes sin antirretrovirales⁽¹⁵⁾, deduciendo entonces que la mayoría de casos de mortalidad se asocia a otras condiciones subyacentes (intercurrencias, infecciones oportunistas, etc). La menor mortalidad en países con gran acceso a antirretrovirales se explica entonces por una reducción dramática en la incidencia y mortalidad general de diversas infecciones oportunistas definitivas de SIDA^(2,42). Para pacientes VIH negativo, la tasa de mortalidad persiste entre 15 y 20% a los 3 meses (al igual que en pacientes VIH positivo con TARGA)⁽¹⁵⁾.

Tratamiento

El tratamiento de meningoencefalitis criptocócica tiene dos fases, una aguda o de inducción, por 6 a 10 semanas o hasta esterilizar el LCR y una fase de mantenimiento por período indefinido (se necesitan dos exámenes consecutivos negativos para determinar el cambio de la primera a la segunda fase⁽⁴³⁾). Usualmente, los pacientes con SIDA son tratados con Anfotericina B, con o sin 5-Flucitosina, con recurrencias de 50 a 75% si la terapia es descontinuada⁽⁴³⁾. Se reportan menos efectos adversos, menor recurrencia y mortalidad con la terapia combinada⁽⁴⁴⁾ sin embargo no se reporta mayor eficacia⁽⁴³⁾. La tendencia actual es el uso de Anfotericina B en altas dosis, 0,7 a 1 mg/kg/d (o Anfotericina B liposomal 3mg/kg/d⁽²⁴⁾) durante las dos primeras semanas de tratamiento, asociada a dosis menores de Flucitosina, 100 mg/kg/d; seguidas de altas dosis de Fluconazol, 800 mg/d por 8 a 12 semanas. En la fase de



mantenimiento se administra Fluconazol 200 mg/d; con este régimen la mortalidad asociada a meningitis criptocócica disminuye de 14 a 25% hasta 6%⁽⁴³⁾. Los beneficios de añadir Flucitosina (no disponible en el mercado nacional) en la fase de inducción están relacionados con esterilización más rápida de tejidos y fluidos⁽²⁸⁾, aunque puede asociarse a supresión de médula ósea⁽³⁾; pese a ello no puede emplearse como monoterapia por su alta tasa de fallas hasta 57%⁽⁴⁵⁾. El tratamiento antirretroviral también es fundamental. En individuos inmunocompetentes, la terapia con Anfotericina B sola es efectiva en más del 70%⁽⁴⁶⁾, su principal efecto adverso es alteración de la función renal y los más comunes son escalofríos⁽¹⁾. Respecto a profilaxis, sólo se recomienda la secundaria; no se recomienda la profilaxis primaria debido a las numerosas interacciones farmacológicas, particularmente en pacientes VIH positivo, los cuales toman innumerables medicamentos. La profilaxis secundaria muestra mejores resultados con fluconazol que con itraconazol⁽¹⁾.

Aunque el tratamiento para enfermedad diseminada (similar al de meningitis criptocócica) está bien establecido, especialmente en pacientes con SIDA⁽⁴³⁾, no lo está el tratamiento para enfermedad cutánea localizada o primaria, aunque reportes de éxito con antimicóticos triazoles vía oral los favorecen, entre ellos el fluconazol⁽⁸⁾. En el paciente inmunocompetente excisión⁽⁴⁷⁾, terapia antifúngica tópica⁽⁴⁸⁾ y terapia antifúngica sistémica⁽⁴⁹⁾ han sido reportados, siendo ésta última la de elección. En el paciente inmunocomprometido, la diseminación sistémica es una preocupación constante⁽⁹⁾. En pacientes VIH-negativo, diversos estudios reportan efectividad del Fluconazol como monoterapia en el tratamiento de criptocosis cutánea primaria^(50,51) en el 74% de casos, sin embargo otros afirman que la combinación de Anfotericina B y Flucitosina inducen una respuesta más favorable⁽¹⁾.

IMPORTANCIA DEL CASO

El presente reporte es importante por diversas razones: primero, las lesiones dérmicas permitieron la sospecha diagnóstica de criptocosis cutánea y por lo tanto la de criptocosis diseminada; ello orientó a la búsqueda del agente causal en otros órganos, vale decir en el sistema nervioso central, a través de una punción lumbar, con la cual se diagnosticó neurocriptocosis

(meningoencefalitis criptocócica), instalándose el tratamiento adecuado, con el que se observó evolución favorable de las lesiones cutáneas. Segundo, la sospecha de criptocosis cutánea orientó a la búsqueda de inmunosupresión, permitiendo el diagnóstico posterior de Infección por VIH (estadio SIDA), al resultar positivos los exámenes de ELISA y Western Blot; resaltando además el hecho de que la criptocosis cutánea constituyó en este paciente una de sus manifestaciones iniciales o debut de tal inmunodeficiencia. Tercero, el presente caso refleja fielmente el polimorfismo clínico de las lesiones cutáneas criptocócicas, al evidenciar distintos tipos de lesiones: pápulas, con o sin umbilicación, nódulos y placa; asimismo, es importante subrayar el diagnóstico diferencial de molusco contagioso en el presente caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dinato SL, Dinato MM, Nakanishi CP, et al. Disseminated cutaneous cryptococcosis in a patient with AIDS. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2006;48:353-8.
2. Dromer F, Mathoulin-Pélissier, Launay O, et al. Determinants of disease presentation and outcome during Cryptococcosis: The CryptoA/D Study. *PLOS Medicine*. 2007;4(2):297-308.
3. Imwidthaya P, Pongvarin N. Cryptococcosis in AIDS. *Postgrad Med J*. 2000;76:85-8.
4. Barreto Souza M, Nascimento Melo CS, Silveira Silva C, et al. Criptococose palpebral: relato do caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69:265-7.
5. Vasanthi S, Padmavathy BK, Gopal R, et al. Cutaneous cryptococcosis among HIV infected patients. *Indian J Med Microbiol*. 2002;20:165-6.
6. Lacaz CS, Porto E, Martins JE, et al. Criptococosis. En: Lacaz CS, Porto E, Martins JE, et al. *Tratado de Micología médica Lacaz*. 9ª ed. Sao Paulo: Sarvier. 2002: 416-440.
7. Huang KCh, Tu YK, Lee KF, et al. Disseminated cryptococcosis presented as necrotizing fasciitis of a limb. *J Trauma*. 2007;63(2):E44-46.
8. Patel P, Ramanathan J, Kayser M, et al. Primary cutaneous cryptococcosis of the nose in an immunocompetent woman. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:344-5.
9. Buamgarten KL, Valentine GV, Garcia-Dias JB. Primary cutaneous cryptococcosis in a lung transplant recipient. *South Med J*. 2004;97:692-5.
10. Pappalardo MC, Melhem MS. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003;45:299-305.
11. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS - 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:515-48.
12. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, et al. Results of nine years of the clinical and epidemiological survey on cryptococcosis in Colombia, 1997-2005. *Biomedicine*. 2007;27:94-109.
13. Colom MF, Frases S, Ferrer C, et al. Estudio epidemiológico de la Criptococosis en España: primeros resultados. *Rev Iberoam Micol*. 2001;18:99-104.
14. Viviani MA. Epidemiological working groups of ECCM: epidemiological survey on cryptococcosis in Europe. *Mycology Newsletter* 1998;2:6-7.
15. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS-asso-



- ciated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20:2183-91.
16. Adeyemi OM, Pulvirenti J, Perumal S, et al. Cryptococcosis in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2004;18:2218-9.
 17. Korfel A, Menssen HD, Schwartz S, et al. Cryptococcosis in Hodgkin's disease: description of two cases and review of literature. *Ann Hematol*. 1998;76:283-6.
 18. Melzer M, Colbridge M, Keenan F, et al. Cryptococcosis: an unusual opportunistic infection complicating B cell lymphoproliferative disorders. *J Infect*. 1998;36:220-2.
 19. Ramos L, Lopez C, Gomez C, et al. Case report: Cutaneous cryptococcosis in a patient with systemic erythematosus lupus. *Mycoses* 2001; 44:419-21.
 20. Yoo SS, Tran M, Anhalt G, et al. Disseminated cellulitic cryptococcosis in the setting of prednisone monotherapy for pemphigus vulgaris. *J Derm*. 2003;30: 405-10.
 21. Miyoshi I, Hatakeyama N, Daibata M, et al. Cutaneous and nodal cryptococcosis in an ATL patient. *Intern Med*. 2006;45:1105-6.
 22. Hernandez D. Cutaneous cryptococcosis. *Dermatol Clin*. 1989;7:269-74.
 23. Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious diseases. 3a ed. New York: Churchill Livingstone 1990: 1980-99.
 24. Gupta RK, Khan ZU, Nampoory MR, et al. Cutaneous cryptococcosis in a diabetic renal transplant recipient. *J Medical Microbiol*. 2004;53:445-9.
 25. Qadir F, Manzoor K, Ahmed E, et al. Disseminated cryptococcosis in a patient with nephrotic syndrome. *Indian J Med Microbiol*. 2006;24:141-3.
 26. Manfredi R, Maroni A, Mazzoni A, et al. Isolated detection of cryptococcal polysaccharide antigen in cerebrospinal fluid samples from patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1996;23:849-50.
 27. Lui G, Lee N, Ip M, et al. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *QJM*. 2006;99:143-51.
 28. Kiertiburanakul S, Sungkanuparph, Buabut B, et al. Cryptococcuria as a manifestation of disseminated cryptococcosis and isolated urinary tract infection. *Jpn J Infect Dis*. 2004;57:203-5.
 29. Thomas I, Schwartz RA. Cutaneous manifestations of systemic cryptococcosis in immunosuppressed patients. *J Med*. 2001;32:259-66.
 30. Dimino-Emme L, Gurevitch AW. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:844-50.
 31. Tomasini C, Caliendo V, Puiatti P, et al. Granulomatous-ulcerative vulvar cryptococcosis in a patient with advanced HIV disease. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:116-7.
 32. Sang H, Zhou W, Shi Q, et al. Disseminated cryptococcosis with extensive subcutaneous nodules in a renal transplant recipient. *Chin Med J*. 2004;117:1595-6.
 33. Massa MC, Doyle JA. Cutaneous cryptococcosis simulating pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*. 1981;5:32-6.
 34. Hecker M, Weinberg JM. Cutaneous cryptococcosis mimicking keloid. *Dermatology* 2001; 202:78-9.
 35. Lu H, Yang Y, Huang Y, et al. Disseminated cryptococcosis initially presenting as cellulitis in a rheumatoid arthritis patient. *J Chin Med Assoc*. 2007;70:249-52.
 36. Revenga F, Paricio JF, Merino FJ, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host: case report and review of the literature. *Dermatology* 2002;204:145-9.
 37. Neuville S, Dromer F, Morin O, et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis*. 2003;36:337-47.
 38. Christianson JC, Engber W, Andes D. Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts. *Med Mycol*. 2003;41:177-88.
 39. Myers SA, Kamino H. Cutaneous cryptococcosis and histoplasmosis coinfection in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:898-900.
 40. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott. 1990: 379-81.
 41. Manfredi R, Mazzoni A, Moroni A, et al. AIDS - related cryptococcosis: diagnostic aspects, prognostic and therapeutic implications. *Ann Ital Med Intern*. 1998;13:8-12.
 42. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Fontanet A, et al. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART eras. *AIDS*. 2004;18:555-62.
 43. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;30:710-18.
 44. Campos EP, Carvalho VO, Marinho SF, et al. Estudo retrospectivo terapêutico da neurocriptococose em 112 pacientes aidsóticos ou não. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1992;25:241-6.
 45. Hostenal DR, Bennett JE. Flucytosine monotherapy for cryptococcosis. *Clin Infect Dis*. 1998;27:260-4.
 46. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, et al. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in HIV-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis*. 1996;22:S154-60.
 47. Abdel-Fattah A, Zeid MS, Ghaly AF. Primary cutaneous cryptococcosis in Egypt. *Int J Dermatol*. 1975;14:606-9.
 48. Bee OB, Tan T, Pang R. A case of primary cutaneous cryptococcosis successfully treated with miconazole. *Arch Dermatol*. 1981;117:290-1.
 49. Burlage AM, Fuller P, Mikolich DJ, et al. Cutaneous cryptococcosis in a nonimmunocompromised host. *Infect Dis Clin Pract*. 1997;6:410-2.
 50. Bellosta M, Gaviglio MR, Mosconi M, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in an HIV-negative patient. *Europ J Derm*. 1999;19:224-6.
 51. Lacaz C, Heins-Vaccari EM, Hernandez-Arriagada GL, et al. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var *gattii* serotype B, in an immunocompetent patient. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44:225-8.